

## ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ, И ПОИСК ПУТЕЙ ИХ КОРРЕКЦИИ

Сагач В.Ф., Шиманская Т.В., Кравченко С.А., Капран Н.А.

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев*

Атеросклеротическое поражение сосудов сопровождается нарушением функции эндотелия и вследствие этого ведет к существенным ограничениям их проводимости, развитию гипоксии тканей и в конечном итоге к сердечно-сосудистой недостаточности. Наилучшими лечебными средствами в данном случае являются препараты, действие которых направлено на повышение сократительной и насосной функции сердца с одной стороны, а с другой стороны они должны увеличивать коронарный кровоток, поскольку при отсутствии такого повышения увеличение нагрузки на миокард неотвратно приведет к его гипоксии и повреждению. Именно такие характеристики свойственны кардиотоническим препаратам с кальцийсенситизирующими свойствами. Это препараты недалекого будущего, поскольку некоторые из них, левозимендан и препарат EMD 57033 ("MERK"), прошли доклинические испытания и исследуются в настоящее время в клинических условиях. Соединение с аналогичными свойствами под условным названием UKA-380 класса N-оксидов 7-арилпиразо [3,4-D] -6,7-дигидропири-мидинов было синтезировано в Украине (1). Мы изучали особенности его влияния на функциональное состояние сердца кролей на модели атеросклеротического поражения сосудов. Цель работы состояла в исследовании нарушений функции эндотелия и сопутствующих изменений кардиогемодинамики при атеросклерозе, а также поиску путей их коррекции с помощью нового препарата.

### *Материалы и методы исследования*

Эксперименты были выполнены на кролях массой 3-4 кг под хлоралозовым наркозом (700 мг/кг в/в). Производили катетеризацию полости левого желудочка через левую сонную артерию, аорты - через правую сонную артерию, яремной вены. Реографические электроды накладывали в области грудного отдела. Регистрировали: системное артериальное давление (САД), давление в левом желудочке (Рлж) и его первую производную ( $dP/dt_{\max}$  та  $dP/dt_{\min}$ ), конечно-диастолическое давление (КДД), центральное венозное давление (ЦВД) с помощью тензодатчиков 746 (Элема, Швеция), ударный объем методом тетраполярной импедансной реографии (2), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Рассчитывали: минутный объем крови (МОК), общее периферическое со-

противление (ОПС), индексы Верагута и расслабления, диастолическую жесткость миокарда. Исследуемые показатели регистрировали на многоканальном поликардиографе "Мингограф-82" (Элема, Швеция).

Нагрузку объемом производили посредством введения 10 мл/мин раствора полиглюкина через левую яремную вену. Нагрузку сопротивлением создавали путем пережатия брюшной аорты.

Перфузия изолированного сердца морских свинок по методу Лангендорфа производилась в условиях, описанных ранее (3). Содержание  $\text{NO}_2$  определяли в пробах оттекающего от изолированного сердца перфузионного раствора с помощью реактива Гриса спектрофотометрическим методом (4).

Проведено три серии экспериментов: 1 - интактные животные; 2 - животные, которые содержались на холестериновой диете на протяжении 2-х месяцев (500 мг/кг холестерина *per os*), 3 - животные, содержавшиеся на холестериновой диете на протяжении 2-х месяцев, которым через 10 дней после начала введения холестерина одновременно вводили внутривенно исследуемый препарат в дозе  $6 \times 10^{-6}$  М. Статистическую обработку данных производили с помощью критерия Стьюдента и разностным методом.

### *Результаты и их обсуждение*

Как показали результаты наших исследований холестериновая диета на протяжении 2-х месяцев приводила к значительным изменениям гемодинамики и нарушению функции сердца. Увеличение системного артериального давления (с  $99.5 \pm 4.1$  мм.рт.ст. у интактных животных до  $120 \pm 4.8$  мм.рт.ст. у опытных) было обусловлено ростом на 54% ОПС. Повышение сопротивления сосудов сопровождалось достоверным снижением МОК (с  $486 \pm 28$  мл/мин у интактных животных до  $381 \pm 25.8$  мл/мин у опытных). Повышение постнагрузки и, как следствие, сократительной активности миокарда ( $dP/dt_{\max}$  и  $dP/dt_{\min}$  достоверно увеличивались на 50% и 31% соответственно), сопровождалось увеличением на 44% диастолической жесткости левого желудочка у животных с гиперхолестеринемией, что характерно при недостаточном выделении оксида азота.

О нарушении функции миокарда у опытных животных свидетельствовала его неадекватная реакция на увеличение притока к сердцу. В условиях нагрузок объемом у животных, содержавшихся на холестериновой диете, не регистрировали увеличения ударного объема, характерного для нормальных животных, а наблюдали даже его снижение. Как следствие, кривая Франка-Старлинга в экспериментах на кролях с гиперхолестеринемией приобретала отрицательный наклон. Проявления функциональной недостаточности сердца у этих животных наблюдались также в ответ на увеличение постнагрузки. Таким образом, дисфункция эндотелия, характерная для изучаемой модели исследования,

сопровождалась развитием нарушений функциональной недостаточности сердца.

Длительное введение препарата UKA-380 на фоне холестериновой диеты приводило к достоверному повышению насосной функции сердца. Показано, что в отличие от животных с гиперхолестеринемией нагрузка объемом кролям, которым одновременно вводили холестерин и UKA-380, приводила к увеличению сократительной активности миокарда ( $dP/dt_{\max}$  увеличивалось с  $4032 \pm 250$  до  $5168 \pm 475$  мм рт. ст./с,  $p < 0.05$ ). Наклон кривой Франка-Старлинга при введении препарата совпадал с таковым у интактных животных, ударный объем имел тенденцию к увеличению, а не снижался, как у животных с атеросклеротическим поражением сосудов. Аналогичная картина изменения показателей сократительной функции миокарда наблюдалась и при нагрузке сопротивлением.

Полученные данные свидетельствуют, что длительное введение препарата UKA-380 предотвращало негативные изменения гемодинамики и сократительной активности миокарда, наблюдаемые у животных, содержавшихся на холестериновой диете, поскольку резервные возможности миокарда при этом существенно повышались по сравнению с животными, не получавшими препарат.

Препарат UKA-380 также в значительной степени угнетал атерогенез и предотвращал развитие неблагоприятных изменений реактивности сердца. Защитный эффект UKA-380 может быть связан с его способностью стимулировать синтез оксида азота, о чем свидетельствуют данные перфузии изолированного сердца морской свинки раствором с добавлением UKA-380. Показано, что уровень NO в оттекающем от сердца растворе увеличивался в 1,5 раза (с  $1.71 \pm 0.05$  нмоль/мл до  $2.59 \pm 0.08$  нмоль/мл на 10 мин действия препарата). Возможно, именно увеличение синтеза и выделения NO при введении препарата в значительной степени обуславливает его защитное действие при развитии дисфункции эндотелия в условиях атерогенеза.

Таким образом, препарат UKA-380 обладает определенными антиатерогенными свойствами, способен стимулировать синтез NO и предотвращать нарушения кардио-гемодинамики, обусловленные дисфункцией эндотелия, что позволяет применять его в качестве достаточно эффективного средства профилактики атеросклеротических нарушений гемодинамики и сократительной функции миокарда.

#### *Литература*

1. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Капран Н.А., Кравченко С.О., Ременников Г.Я. Синтез та вплив N-оксидів 7-арилпіразо[3,4-D]-6,7-дігідропіримідинів на функцію ізольованого серця морської свинки

- / в сб. мат. наук.сесції “Наукові розробки лікарських препаратів”/ Харків.- 1998.- с.469-474.
2. Kubicek W.G., Patterson R.R., Witsoe D.A. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of cardiovascular system // Annals N.Y. Acad. Sci. International conf.on Bioelectrical Impedance. - New York, 1970. - 170. - P.724-732.
  3. В.Ф.Сагач, Т.В.Шиманська, С.М.Надточій. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м’язу. // Фізіол. ж.- 2000.- №2.- С.33-38.
  4. Green L.C., David A.W., Glogovski J. Analysis of nitrate, nitrate and [ $^{15}\text{N}$ ] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. - 1982. - 126, N 1. - P.131-138.

## **РАЗРУШЕНИЕ S-НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ ПРИ СОНОЛИЗЕ И ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УФ - ИЗЛУЧЕНИЯ**

**Соколовская С.Н., Степура И.И.**

*Институт биохимии НАН Беларуси, г. Гродно*

### *Введение*

Оксид азота (NO) продуцируется NO-синтазой из гуанидинового азота L-аргинина при участии  $\text{O}_2$  клетками различных типов, имеет свободнорадикальные свойства, контролирует многие биохимические процессы и выполняет важную роль в реализации свойственных этим клеткам функций и поддержании их жизнеобеспечения. Оксид азота принимает участие в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, нейромедиации, уменьшает агрегацию тромбоцитов и т. д. [1].

Физико-химические факторы (например, воздействие света или ультразвука) вызывают физиологические реакции (позитивные или негативные) на уровне организма. Важнейшим условием формирования физиологического ответа в данном случае является запуск биохимических реакций биологически активными продуктами, полученными или освобожденными из физиологического депо под действием физико-химических факторов [2].

NO - очень лабильное свободно-радикальное соединение, проникающее через клеточные и субклеточные мембраны, эффективно реагирует с  $\text{O}_2$  воздуха или с  $\text{O}_2$ , растворенным в воде, с образованием  $\text{NO}_2$ , может взаимодействовать в клетках при определенных условиях с низкомолекулярными соединениями содержащими свободные SH-группы с образованием S-нитрозосоединений [3].